

Revisé
Tel

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 44

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Daniel, Gabriel, Cyprien GAZEL-ANTHOINE

Né le 10 Février 1930, à PUTEAUX (Seine)

présentée et soutenue publiquement le

**FORMES PROLONGÉES
DE LA MALADIE DE HODGKIN**

*A propos de deux cas de survie
de 23 et 28 années*

Président : Monsieur DEPARIS (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

--:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Daniel, Gabriel, Cyprien, GAZEL-ANTHOINE

né le 10 février 1930, à Puteaux (Seine)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

FORMES PROLONGEES DE LA MALADIE DE HODGKIN
o

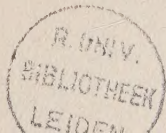
A propos de deux cas de survie
de 23 et 28 années

--:-

Président : Monsieur DEPARIS (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN : Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR : Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)	
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)	
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)	
	(Broussais	GENNES (L. de)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales	(Lariboisière	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT	
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)	
	(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal	N...
obstétricales	(Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)	
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)	
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)	
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)	
Clinique de puériculture	LELONG (M)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)	
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)	
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)	
Clinique urologique	FEY (B)	
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)	
Embryologie	GIROUD (A)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...	
Histologie	VERNE (J)	
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS	
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H)	

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à t. pers.)	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf.
Carcinologie	(DENOIX (P)
	(MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

	MM.
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J)
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L) pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C) pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
Pathologie chirurgicale	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G) agr.per.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale.....	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale.....	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHÉ (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H) m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture.....	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J) pr.s.ch.
Pharmacologie.....	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie.....	(PARROT (J) pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L) m.conf.
Physique médicale.....	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie.....	KREIS (B)
Psychiatrie.....	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie.....	(CHAPUT (Mme A) m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique.....	(LAMOTTE (M)
Urologie.....	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
Clinique chirurg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.....	SEZE (S. de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)	Clinique obsté-	(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	tricale.....	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)		(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
Clinique médicale	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.....	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture.....	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique.....	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique.....	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie..... MM. HAUDUROY (P)pr.s.ch.
 Biochimie médicale..... ETTORI (J) pr.à t.per
 Pathologie chirurgicale..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)
 Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque..... M. le Dr. HAHN (A)
 Conservateurs Melle DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être considé-
 rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Compagne des bons et mauvais jours,

à ma petite Muriel,

à mes Parents

et Beaux-Parents.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur DEPARIS

Professeur d'Hygiène à la Faculté de
Médecine de Paris,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER

Inspirateur de cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver
ici mes remerciements res-
pectueux.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris.

FORMES PROLONGEES DE LA MALADIE DE HODGKIN

o

A propos de deux cas de survie
de 23 et 28 années

INTRODUCTION

-:-

Classiquement, la maladie de Hodgkin évolue vers la mort en une moyenne de deux années. Mais, en réalité, le calcul de cette "moyenne" reste entaché d'imprécision, sinon d'erreur, car il porte sur des faits certainement disparates. On trouve en effet des évolutions suraiguës, avec fièvre, anémie, et exitus deux mois après le début - au moins apparent - des symptômes. A l'opposé, on signale des évolutions se prolongeant 14, 20, 25 années, et l'on en arrive à se demander s'il s'agit bien de la même maladie, ou plutôt s'il n'existe pas des guérisons vraies.

La notion de durée moyenne est donc artificielle. Cependant, dans les observations de ces dix dernières années, les exemples d'évolution prolongée cinq, dix ans et au-delà se sont multipliés, dans le même temps où, précisément, le diagnostic était rendu précis, indiscutable, par l'étude cytologique des adénopathies et la présence de cellules de Sternberg.

Nous venons nous-même de recueillir, grâce à Monsieur le Docteur BOUVIER, à qui nous sommes heureux d'exprimer ici toute notre gratitude, deux observations de Hodgkin, dont l'une a évolué pendant 23 ans, tandis que l'autre se poursuit depuis près de 30 ans.

Il y a peu de temps encore, les cas banaux évoluaient en deux ans, les formes prolongées, en quatre ans. On doit alors se poser la question : des facteurs nouveaux sont-ils intervenus dans le diagnostic, dans l'observation, dans les mesures thérapeutiques, ou simplement dans l'évolution spontanée de la maladie, qui soient susceptibles d'expliquer ces prolongations de la lymphogranulomatose maligne ?

La question offre en effet un intérêt essentiel, tant d'ailleurs dogmatique que pratique :

- dogmatique : polymorphisme anatomoclinique possible de la maladie de Hodgkin, influence de facteurs jusqu'ici mal étudiés, âge, sexe, localisations pathologiques, caractères histologiques ;

- pratique : valeur et précision du diagnostic cytologique, rôle des mesures thérapeutiques, essentiellement radiothérapie, corticothérapie, chimiothérapie, chirurgie.

Très modestement, les divers auteurs, pourtant de premier plan, qui se sont intéressés aux survies hodgkiniennes, ont donné au traitement une part minime, sinon nulle, dans ces prolongations évolutives :

- Pour G. MARCHAL, les traitements bien choisis prolongent la maladie, mais ne sont efficaces que dans 50 % des cas ; donc la moitié des hodgkiniens meurent en moins de deux ans ;

- pour L. JUSTIN-BESANÇON, pour WINTROBE : le traitement ne prolonge pas la survie, mais en améliore les conditions.

Il existe par ailleurs d'authentiques rémissions spontanées, ce qui doit dicter la plus grande prudence dans le choix et l'application des traitements dont nous disposons.

C'est donc à l'étude de ces survies prolongées que nous consacrerons le présent travail. Après avoir rappelé les principales publications qui, ces dernières années, se sont orientées sur cet aspect du problème, exposé de cas isolés, établissement de statistiques, recherches sur le rôle éventuel des divers facteurs susceptibles d'être impliqués dans ces évolutions anormalement lentes, nous donnerons en exemple nos deux observations.

Nous étudierons ensuite, mathématiquement parlant, les survies déjà signalées par d'autres auteurs, puis nous dépouillerons les éléments éventuels de leur pathogénie : circonstances étiologiques dans lesquelles la maladie a été diagnostiquée, importance et siège des lésions initiales, leur expression clinique et biologique, cytologique enfin. Et nous ne négligerons pas le facteur thérapeutique, présence, absence, nature, date des traitements utilisés, leur rôle dans les rémissions observées.

HISTORIQUE

:-

On sait que c'est en 1832 que HODGKIN décrit les sept cas princeps de la maladie qui devait porter son nom, et qui consistaient en une lymphadénopathie généralisée avec splénomégalie et aspect clinique identique; cependant, trois de ces cas devaient ultérieurement être exclus par HODGKIN lui-même de la nouvelle entité qu'il avait décrite quelques années auparavant. Ainsi, d'emblée se posaient les difficultés du diagnostic exact de l'affection. Par la suite, ces difficultés devaient s'étendre à son pronostic. On comprend alors que dans certaines évolutions inhabituellement prolongées et bénignes, on ait eu tendance à penser qu'il ne s'agissait pas de maladie de Hodgkin vraie. Nous ne devons donc retenir comme formes prolongées que les cas authentiques, prouvés par l'histologie, elle-même confrontée avec le syndrome biologique et l'allure clinique de la maladie.

Les observations se sont accumulées depuis les travaux de HODGKIN. En 1932, CHEVALLIER et J. BERNARD consacraient un gros travail à l'affection, et tenaient compte de toutes les publications antérieures. Nous y trouverons quelques exemples d'évolutions prolongées. C'est ainsi que STOCKMANN a observé un cas pendant 20 ans, MARESCH un autre, pendant 18 ans.

CRAVER, lui, signale une survie de cinq

années (1934). EPSTEIN en 1939 recherche le rôle du sexe dans le pronostic de la lymphogranulomatose maligne.

Cette même année 1939, JACKSON apporte un fait important : l'existence, selon lui, d'une forme bénigne de la maladie de Hodgkin, forme précoce, reproduisant exactement le modèle, mais n'aboutissant pas à la mort par suite de la localisation durable des lésions. Quelques ganglions seulement sont atteints, envahis par des lymphocytes adultes, au milieu desquels on trouve quelques rares cellules de Sternberg, mais sans fibrose, sans éosinophilie. Au premier regard, la lésion rappelle davantage le lymphocytome que le granulome hodgkinien. Puis, en 1944, JACKSON et PARKER reprenaient la question, et désignaient les lésions observées par eux sous le nom de "paragranulome de Hodgkin", l'architecture ganglionnaire pouvant être conservée dans certains cas. Cette subdivision de la maladie de Hodgkin a été adoptée par certains auteurs, nous y reviendrons plus loin.

SLAUGHTER et CRAVER, en 1942, étudient les proportions des survies de cinq années dans la maladie de Hodgkin, prônent la valeur de l'excision chirurgicale précoce de la première lésion et apportent quatre cas de survies prolongées : 16 ans $\frac{1}{2}$, 18 ans, 20 ans et 33 ans. Des rémissions complètes ont été notées pendant plus de dix ans, dont l'authenticité de la maladie a été prouvée par l'histologie et par la mort survenue dans un Hodgkin généralisé typique.

En 1945, R. GILBERT calcule les résultats éloignés de la radiothérapie et la survie des Hodgkiniens ainsi traités. Dans leur importante étude consacrée à la lymphogranulomatose maligne, en 1946, JACKSON et PARKER concluent qu'un cas sur 100 dépasse une survie de dix ans.

Le malade de ROHR (1949) a évolué pendant

20 ans. PETERS en 1950 étudie les survies après traitement radiothérapique, VAN DER WERFF décrit de longues rémissions. Dans la statistique de VIDERBACK, sur 172 cas étudiés, 3 % ont dépassé une survie de dix années. Dans le cas de WARTER, l'évolution a été de 17 ans, LEHMANN en 1952 cherche à préciser les résultats de la radiothérapie, et a obtenu par les doses massives de 3.000-5.000 r à la peau en 10-20 jours la guérison pendant 5 ans, 3 ans et 8 mois respectivement de localisations vertébro-costales.

Un cas de GAJDOS, publié en 1952, a connu une évolution bénigne depuis 20 ans ; même durée également pour le malade de DRIESSENS ; HARRISSON décrit en 1952 un cas de "maladie de Hodgkin bénigne", ou paraganulome de JACKSON. LEHMAN reprend, en 1953, l'étude de l'avenir des Hodgkiniens irradiés à doses massives. GROS fait état de survies de plus de 10 ans ; GIBERT à propos de 15 cas traités par radiothérapie en discute le pronostic (1953). Dans neuf observations rapportées par BADOLLE en 1953, la survie dépassait dix années après le premier traitement radiothérapique qui remontait à 12 ans dans cinq cas, à 13 ans dans trois cas et à 16 ans dans un cas. Chez ces malades, aucun traitement n'avait été appliqué depuis 5 à 11 ans, les sujets menant une existence normale. Chaque foyer avait reçu 2.000-5.000 r en quatre à six séances, faites tous les cinq jours.

Pour LENNERT (1954), le pronostic de la lymphogranulomatose maligne doit dépendre de l'aspect histologique de la lésion, de l'âge et du sexe du malade. JOHNSTON, en 1954 également, a vu survenir une régression spontanée complète des adénopathies hodgkiniennes dans cinq cas authentiques. Cette "guérison" totale, mais très transitoire,

s'est accompagnée d'une amélioration de l'état général, redevenu pratiquement normal. Il ne peut s'agir de phénomènes de nécrose dans la fonte des adénopathies, étant donné l'amélioration générale concomitante. Et l'auteur britannique conclut qu'il s'agit là d'un phénomène certain, peu connu, et inexpliqué.

En 1954, encore, FINKBEINER discute des signes sur lesquels on pourrait prévoir le pronostic de la maladie, et DEVOIS et DECKER exposent "quelques facteurs pronostiques" d'après l'étude de 182 cas de maladie de Hodgkin.

L'année suivante, 1955, LOEW lui aussi discute du pronostic de la lymphogranulomatose maligne et des éléments qui le composent. 170 observations servent de base à une étude statistique de KUENTZ ; pronostic encore discuté par JELLIFFE et THOMSON tandis que BICHEL apporte des exemples anatomocliniques de rémissions prolongées. Pour SMETANA et COHEN, la mortalité est en rapport direct avec le type histologique de la maladie de Hodgkin lors de son diagnostic. DE DONATO et RIGAT, en 1956, se fondent sur 74 cas étudiés par biopsie pour établir un pronostic d'après les caractères histologiques des lésions. VOGELSANG et TOBBEN, en 1956, exposent leurs idées sur le pronostic et le traitement de la lymphogranulomatose.

MOPPERT apporte un cas de localisation cervicale de la maladie de Hodgkin, avec début médiastinal possible, dont la guérison se maintenait, en 1957, depuis 17 ans ; le cas de HAUBRICH et ISEKEN a compté une durée totale de 25 ans ; DELAUNOY, d'après deux observations recueillies dans le service de Monsieur le Docteur ENNUYER, à la Fondation Curie, décrit deux guérisons actuelles dépassant sept années.

Tout récemment, en 1958, CROIZAT et ses collaborateurs ont cherché à préciser le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après les différents éléments anatomocliniques et biologiques observés. L. JUSTIN BESANÇON et Mme LAMOTTE-BARILLON, en collaboration avec D. LUBETZKI, viennent d'établir les principes du pronostic de la lymphogranulomatose. Enfin G. MARCHAL, en 1959, vient d'exposer les éléments du problème de la durée des survies dans la maladie de Hodgkin.

Après tant de travaux de valeur, nous sommes heureux de faire figurer ces deux observations, qui ne peuvent qu'enrichir un dossier documentaire déjà abondant.

- III -

OBSERVATIONS

--

Observation I -

La maladie de Mr. D..., âgé de 43 ans, lors de son admission dans le service du Professeur MOREAU en janvier 1954, remonte à 1931.

C'est en 1931 en effet qu'apparaissent pour la première fois, selon les dires du malade, des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales, mais prédominant à droite, et composées de petits ganglions fermes, groupés en chapelet.

Ce premier épisode a été traité par des rayons ultra-violets, et par vingt séances de radiothérapie, ce qui fit légèrement diminuer les ganglions.

Pendant la guerre 1939-1940, on ne note aucune modification, les ganglions persistant toujours, du volume d'un grain de maïs, mais sans entraîner aucune gêne ; par ailleurs, l'état général est excellent.

Puis apparaissent des épisodes au cours desquels les ganglions augmentent de volume, puis régressent spontanément. Nous ne possédons pas les résultats des examens de laboratoire pratiqués pendant cette période.

En 1951, les ganglions augmentent progressivement de volume et le malade consulte le dispensaire, qui l'envoie en chirurgie pour

biopsie. A son admission en chirurgie, l'examen révèle :

- une adénopathie cervicale faite de ganglions assez volumineux déformant le cou ; les creux sus-claviculaires sont comblés. Ces adénopathies sont faites de ganglions de volume variable, allant de la noisette à la noix. Ils sont fermes, lisses, non douloureux, sans péri-adénite, sans adhérence à la peau.

Dans les autres aires ganglionnaires, il n'y a rien à signaler.

Par ailleurs, l'examen radiologique des poumons montre des images d'aspect fibro-calcaire dans la région sous-claviculaire droite, et au niveau des deux sommets.

L'examen histologique conclut à une adénopathie chronique simple, avec une réserve pour le Hodgkin.

Trois semaines après le début de cet épisode, c'est-à-dire le 27 octobre 1951, et sans aucun traitement, les adénopathies ont presque totalement disparu. Aussi le malade est-il renvoyé chez lui.

On ne devait le revoir qu'en mai 1953, ramené par la brusque réapparition de l'adénopathie cervicale et sus-claviculaire droite, donnant une déformation du cou de teinte violacée. Cependant, les ganglions sont toujours mobiles et indolores.

La courbe thermique oscille entre 37°5 et 38°.

Un examen ORL pratiqué ne révèle rien d'anormal.

On ne constate pas de prurit.

La rate n'est pas perceptible.

La formule sanguine montre :

hématies	4.820.000
globules blancs	9.800
polynucléaires	
neutro	78 %
éosino	2 %
petits lymphocytes	20 %

La cuti-réaction tuberculinique est faiblement positive.

Le 12 mai 1953, le malade est admis en chirurgie à l'Hôpital Cochin, service de Monsieur le Professeur QUENU, pour curetage ganglionnaire et biopsie extemporanée.

Les examens de laboratoire alors pratiqués donnent :

hématies	4.710.000
leucocytes	6.000
polynucléaires	
neutrophiles	75 %
éosinophiles	2 %
lymphocytes	18 %
monocytes	5 %

hématocrite	47 %
urée sanguine	0,20 g
protides	71 g

L'examen histologique conclut à une lympho-granulomatose maligne. Le détail de l'examen histologique ayant été égaré, nous nous excusons de ne pas le reproduire ici.

Le malade est alors adressé au radiothérapeute, qui pratique 18 séances, ce qui amène une fonte rapide des ganglions.

En octobre 1953, apparaît un ganglion prétragien de la grosseur d'une noisette, accompagné d'une adénopathie axillaire.

En janvier 1954, le dispensaire qui suivait le malade, l'adresse à la Consultation de l'Hôpital Cochin, où sont pratiqués les examens suivants :

Cuti-réaction tuberculinique	: négative
Intra-dermo-réaction	: positive
Formule sanguine :	
hématies.....	4.500.000
leucocytes.....	6.000
polymorphonucléaires	
neutrophiles	76 %
éosinophiles	1 %
lymphocytes	15,5 %
monocytes	7 %

Les ponctions des ganglions cervicaux et axillaires droits se sont montrées identiques, peu riches en éléments cellulaires :

Il existe une prédominance très marquée de cellules réticulaires, peu de lymphocytes, de très rares polynucléaires, pas d'éosinophiles.

Les cellules réticulaires sont le plus souvent dépourvues de cytoplasme, et ont un noyau énorme, très bourgeonnant. Les nucléoles sont également monstrueux ; quelques cellules, moins atteintes, ont un noyau normal, mais les nucléoles sont gros.

Conclusion :

L'aspect monstrueux des cellules réticulaires rappelle celui des cellules de Sternberg typiques.

Cependant, le diagnostic reste difficile entre maladie de Hodgkin, sarcome et lympho-réticulosarcome.

Le malade est hospitalisé le 28 janvier 1954 ; il se plaint de nausées, d'anorexie, il est amaigri, et de plus, la température est

à 39° depuis sept jours.

L'examen clinique pratiqué à l'entrée ne montre aucun signe neurologique, pulmonaire ou osseux.

Le pôle inférieur de la rate est perceptible. On palpe en outre des adénopathies carotidiennes à droite et à gauche, sous-claviculaires et axillaires à droite, mais pas de ganglions perceptibles dans les aires inguinales.

On pratique alors la biopsie d'un ganglion axillaire droit :

"Le monomorphisme réticulaire est moins accentué. On retrouve les cellules réticulaires monstrueuses type cellule de Sternberg Pas de granulome".

Le diagnostic reste posé entre :

forme sarcomateuse de Hodgkin et lymphoréticulosarcome.

La vitesse de sédimentation se montre accélérée :

1ère heure	47
2ème heure	86
24 heures	116

Depuis l'hospitalisation, on note le caractère ondulant de la température, avec oscillation tous les dix jours environ.

Le 1er mars 1954, la numération sanguine montre :

Hématies	4.300.000
Valeur globulaire	0,97

Leucocytes	6.100
------------	-------

polynucléaires neutro	55 %
éosino	1 %

qui puisse expliquer la tuméfaction sous-ma-xillaire, dont la ponction ramène un pus amicrobien.

Le 29 mars 1954, soit dix jours après le début de cet épisode, la température est redevenue normale, les signes inflammatoires s'amendent. Par contre, les ganglions prétragien-s augmentent de volume, et il apparaît un gros ganglion dans le creux axillaire gauche.

On institue alors un traitement radiothé-
rapie sur les adénopathies.

17 séances
une séance chaque jour,
400 r, puis 200 r par séance.

dates	16.IV.54	3.V.54	10.V.54
hématies	4.300.000	3.600.000	3.700.000
leucocytes	5.400	2.900	2.600
polynéutro	50 %	65 %	61 %
poly-éosino	5 %	1 %	5 %
grands lympho	25 %	2 %	8 %
petits lympho	10 %	26 %	12 %
monocytes	10 %	4 %	12 %

Sous l'influence de la radiothérapie, les adénopathies disparaissent presque complète-
ment.

Le malade sort de l'hôpital fin mai 1954.

Il est revu en consultation le 8 septembre 1954, après un séjour à la campagne :

on ne trouve pas de ganglions, mais, par contre, une splénomégalie énorme, qui atteint la ligne médiane et descend à la hauteur de la ligne de l'ombilic.

La formule sanguine montre :

hématies	3.290.000
leucocytes	12.000
polynucléaires neutro	89 %
- éosino	2 %
grands lymphocytes	2 %
petits lymphocytes	0
monocytes	7 %

La dernière fois que le malade est vu, en novembre 1954, l'examen montre une rate nettement diminuée de volume, mais l'apparition de ganglions dans l'aire inguinale droite.

Après cette date, le malade ne s'est plus présenté à la consultation, et l'on devait apprendre son décès peu après.

°°°

Observation II

Le début de la maladie de M. G... remonte à 1931.

A cette époque, est apparue une masse indolore, à la base gauche du cou, et qui est d'abord considérée comme un goitre, et traitée comme tel.

Devant l'absence d'amélioration, le malade consulte à l'hôpital Saint-Antoine.

Divers examens sont alors pratiqués, et le diagnostic est rectifié : il s'agissait d'une masse ganglionnaire. Le malade affirme qu'on lui aurait parlé de lymphogranulomatose, fait qui d'ailleurs semble confirmé par la thérapeutique radiothérapique qui fut alors instituée et qui amena la fonte rapide et complète de la masse.

Depuis la fin de l'année 1932, jusqu'en 1952, date où cette adénopathie devait réapparaître,

le malade dit ne s'être aperçu de rien. Mais, inquiété par ce nouvel épisode, toujours indolore, et malgré la persistance d'un excellent état général, le malade consulte divers médecins et subit plusieurs traitements, d'abord des séances d'ultra-violets, puis de rayons X, sans succès.

L'examen pratiqué à cette période montrait, en plus de l'adénopathie jugulaire, des ganglions axillaires droits et inguinaux gauches. Une ponction-biopsie de l'adénopathie jugulaire fut pratiquée, et sur la vue du résultat de celle-ci, le malade est confié au chirurgien pour ablation de la masse de la base gauche du cou, et, en même temps, prélèvement d'un ganglion inguinal pour examen pathologique. Celui-ci devait donner :

I.- Ganglions cervicaux :

L'architecture générale du ganglion est assez profondément remaniée ; on ne reconnaît que difficilement, à la périphérie du ganglion l'emplacement des follicules lymphoïdes qui conservent encore une forme arrondie. Les sinus lymphatiques sont comblés par des cellules réticulaires proliférées. Ces cellules réticulaires tendent à se transformer en cellules géantes, pourvues d'un gros noyau, généralement doté de volumineux nucléoles.

On observe quelques mitoses des éléments réticulaires et lymphoïdes.

2.- Ganglion inguinal :

Ici ce sont les lésions de sclérose qui dominent. Les lésions de réticulose et d'hyperplasie lymphoïde se rapprochent de celles qui ont été décrites ci-dessus.

Conclusion :

Les lésions prédominent manifestement sur le système réticulo-endothélial. On observe des cellules géantes qui s'apparentent au

type Paltauf-Sternberg. Il y a quelques mitoses.

De 1952 à 1955, le malade ne signale rien.

Puis, au début de 1956, apparaissent des épigastralgies post-prandiales, à type de pesanteur, de gêne plus que de douleurs vraies, des éructations nombreuses, enfin une asthénie intense, de la somnolence, des accès de température à 38°.

Des périodes de troubles alternent avec des périodes d'accalmie. A signaler aussi l'apparition d'un prurit, surtout marqué au niveau du cuir chevelu et des bras.

Le rythme des périodes douloureuses s'accélégrant, le malade vient consulter à l'hôpital Cochin et voit le Professeur Agrégé BOUVIER.

Le 13 juillet 1956, un examen du malade, qui était alors apyrétique, montra :

- une polymicroadénopathie axillaire, inguinale, épitrochléenne mais pas de ganglions jugulaires perceptibles ;
- un abdomen souple, avec foie et rate normaux ;
- un examen négatif des poumons, du cœur et du système nerveux,
- cependant, à la palpation profonde de l'hypocondre droit, on sent une masse difficile à identifier.

La biligraphie montre une vésicule déformée, refoulée à droite par une masse extrinsèque (masse ganglionnaire latéro-vertébrale ou du pédicule hépatique ?).

Fin juillet, le malade est hospitalisé en vue d'une série de perfusions d'ACTH, qui ne donne pas de très grands résultats. Le traitement par cortancyl qui suivit ne sembla pas efficace. Cependant il faut signaler une légère régression de la masse de l'hypocondre droit.

Un traitement radiothérapique est alors institué, 3 séances par semaine, plus deux transfusions par semaine de 100 g. de sang : ce qui entraîne une amélioration franche, tant locale que sur l'état général et la température, qui redevient normale. Le malade part alors deux mois en convalescence en Suisse.

Le début de l'année 1957 voit la réapparition des troubles qui vont alors en s'accroissant. Devant l'amaigrissement et l'anorexie, l'hospitalisation en milieu chirurgical à l'Hôpital Cochin est décidée pour laparotomie exploratrice et cure chirurgicale si possible.

La palpation de l'hypocondre droit montrait alors une masse indolore débordant la ligne médiane.

Intervention le 6 juin 1956. Compte rendu opératoire :

"Existence de gros paquets ganglionnaires enveloppant complètement le tronc coeliaque, s'étendant le long de la coronaire stomachique, de la splénique, et de l'hépatique. Le clivage est commencé en haut en liant les branches oesophagiennes de la coronaire stomachique, puis continué en dépouillant l'estomac, le tissu cellulaire péri-aortique. L'artère coronaire stomachique est liée à son origine, la splénique et l'hépatique sont liées au ras. Dissection assez satisfaisante ; néanmoins vers la partie inférieure du pédicule hépatique, on a l'impression qu'il existe encore du tissu suspect".

Histologie : examen de la pièce :

"Image assez atypique, mais on note l'existence d'une sclérose assez irrégulière (l'un des ganglions est entièrement scléreux) avec

réticulose marquée, polymorphisme cellulaire peu accentué, mais très grand nombre de cellules monstrueuses d'origine réticulaire à noyaux parfois multiples. Ces éléments peuvent être interprétés comme des cellules de Sternberg.

Conclusion :

Malgré l'atypie, je ne crois pas qu'il puisse s'agir d'autre chose que d'une maladie de Hodgkin".

Après l'intervention, le malade part en Suisse en convalescence. Mais il est très fatigué, aussi après quelques jours se fait-il hospitaliser à l'Hôpital de Berne, où un nouveau traitement radiothérapique est institué, d'une durée de trois semaines.

La convalescence est très longue, et depuis cette période, on assiste à une succession de phases de fléchissement et de phases de remontée de l'état général.

Actuellement, on trouve de nouveau depuis fin 1958 une masse épigastrique qui subit des fluctuations avec le traitement :

d'abord , Cortancyl, puis Chloraminophène, et, actuellement, Dectancyl, ce dernier traitement ayant entraîné au début une diminution importante de la masse ; mais cette régression ne s'est pas poursuivie.

Actuellement, le pôle inférieur de la rate est perceptible à la palpation. L'état général est assez satisfaisant, mais la vitesse de sédimentation demeure toujours très accélérée :

1ère heure	116
2ème heure	130
24ème heure	136

Une numération faite le 27 mai a donné :

hématies	3.370.000
leucocytes	6.300
polynucléaires neutro	69
- éosino	1
basophile	0
grands lymphocytes	(
petits lymphocytes	26
monocytes	4

Actuellement, la formule sanguine reste à peu près stationnaire , ainsi que le poids.

- IV -

ETUDE DES SURVIES

-:-

Ce sont d'abord les survies numériques, si l'on peut dire, qui nous intéresseront. Puisque la durée moyenne de la maladie de Hodgkin est de deux années, ce sont surtout les évolutions dépassant 5 ans qui peuvent rentrer dans le cadre de notre étude et figurer comme rémissions prolongées.

C'est d'ailleurs ce qu'ont bien compris les auteurs qui souvent étudient "la survie de cinq ans" et sa fréquence dans leurs statistiques de maladie de Hodgkin. VAN DER WERFF a rapporté deux observations d'Hodgkiniens atteints depuis 6 ans et 5 ans $\frac{1}{2}$ respectivement, et encore en vie au moment de la rédaction de l'article.

Au-delà de dix années, les exemples sont moins nombreux. Consultons d'abord la toute récente série de Monsieur le Professeur G. MARCHAL qui, en collaboration avec MALLET et G. DUHAMEL, a suivi depuis 1930 le nombre de 150 observations, dont 143 diagnostiquées sur biopsie ganglionnaire et vérifiées éventuellement à l'autopsie.

Pendant la première année, 48 malades sont décédés : il s'agit donc d'un tiers des cas, correspondant à des formes très malignes d'emblée.

MARCHAL dénombre encore 30 morts dans la deuxième année de l'évolution, chez des mala-

des ayant été traités par radiothérapie et autres méthodes ne leur assurant que des rémissions partielles et très brèves. Par conséquent, 78 malades sont morts pendant les deux premières années, soit un peu plus de la moitié de l'ensemble du groupe étudié.

Pendant la troisième année, nous enregistrons 20 décès, concernant des malades s'étant soumis au traitement, et ayant obtenu une rémission solide.

La quatrième année enregistre 16 décès, la cinquième, 10, la septième, 10 également. Par conséquent, entre 3 et 7 ans, on trouve 56 décès.

Puis viennent les survies prolongées, rares :

- deux malades sont morts pendant la huitième année ;
- trois malades ont survécu 9 ans ;
- un malade a survécu 10 ans ;
- un malade a survécu 11 ans ;
- deux malades ont survécu 12 ans ;
- le dernier, enfin, 14 ans.

FINKBEINER a établi les chiffres suivants:

26 malades sont morts en moins de six mois, tous de leur Hodgkin.

73 ont vécu plus de 10 ans et parmi eux, 17, plus de 15 ans. Dans ces formes très prolongées, il faut tenir compte de décès survenus pour des raisons indépendantes de la lymphogranulomatose.

C'est ainsi que dans les évolution aiguës, tous les décès sont imputables à la lymphogranulomatose ; que dans les évolutions prolongées, sur 29 malades décédés 10 à 15 ans après le diagnostic sur biopsie, 25 sont morts de la maladie de Hodgkin, un d'une maladie intercurrente et sans lésions hodgekiniennes à l'autopsie, un autre de même, mais avec lésions hodgekiniennes à l'au-

topsie , enfin deux autres décès ont été dûs à des causes différentes sans qu'on ait établi la persistance ou la disparition de la lymphogranulomatose lors de la mort.

Sur les 17 malades encore en vie plus de 15 ans après le diagnostic, 11 n'ont plus aucun signe évolutif de l'affection, et 4 survivent avec une lymphogranulomatose évidente. Deux autres malades sont mal suivis.

Sur 182 cas, DIVOIS et DECKER comptent 89 fois un diagnostic histologique ou cytologique bien établi, 50 fois un diagnostic clinique hautement probable et 43 fois un diagnostic clinique vraisemblable bien que douteux. 21 % des survies sont de 5 ans, et 2 à 3 %, de 10 ans.

Dans la série de 72 cas de JUSTIN-BESANÇON, la survie moyenne a été de 4 ans et un mois à partir du début de la maladie. Nous verrons que selon les signes enregistrés, fièvre, anémie, la survie moyenne va osciller entre 2,33 ans et 4,9 ans.

Pour CROIZAT et collaborateurs, qui se basent sur 110 observations, la survie dépend essentiellement de la durée de la première rémission. La survie moyenne à partir du premier traitement (et non du premier diagnostic) a été de 41,8 mois, chiffre faussé par le fait qu'il englobe les décès, donc les survies très courtes (68 cas) et les survies actuelles (42 cas) donc non terminées. Dans les cas de récurrences dès la première année, la survie moyenne n'a été que de 28,5 mois, lorsqu'aucune récurrence n'est survenue lors de la deuxième année, la survie moyenne ne s'élève qu'à 63,9 mois.

BICHEL a décrit onze observations :

- 1'une évolue depuis 17 ans, et reste asymptomatique sans traitement depuis 15 ans ;

- la seconde s'est terminée par la mort après une évolution de 9 ans $\frac{1}{2}$;
- la troisième a évolué vers la mort en dix ans avec grossesse intercurrente ;
- la quatrième concerne un malade encore en vie au bout de 12 ans ;
- la cinquième est celle d'une jeune fille de 16 ans au moment du diagnostic, qui décéda 15 ans plus tard après grossesse normale ;
- la sixième malade était sans récurrence depuis 13 ans et toujours **en vie** 20 ans après que le diagnostic fut posé ;
- le septième cas a été suivi pendant 23 ans sans signe de récurrence au dernier examen ;
- le huitième cas évolue depuis 11 ans émaillé de l'apparition de diverses localisations, toutes irradiées avec efficacité. La malade a toujours poursuivi ses activités de membre de l'Armée du Salut ;
- la neuvième malade est en bonne santé 19 ans après le début de la maladie, vérifiée histologiquement à plusieurs reprises et irradiée maintes fois. Des grossesses ont été bien supportées.
- La dixième malade est décédée 10 ans après le diagnostic, qui avait été précédé d'une évolution atypique pendant deux ans ;
- le onzième cas enfin a débuté en 1936 et était en bon état bien qu'hospitalisé pour examen et traitement lors de la rédaction de l'observation, en 1955.

Ces 11 cas de survies de 10 à 20 ans et au-delà proviennent d'une série de 127 ma-

ladies de Hodgkin traitées par radiothérapie.

Nous avons cité les malades de ENNUYER, décrits par DELAUNAY avec des survies de 7 ans.

Sur 77 cas, GROS, GICHEL et WAECKEL ont constaté 7 fois une survie de plus de 10 ans à partir du premier traitement radiothérapique, avec dans deux cas une survie de 20 années.

La malade de DRIESSENS avait 51 ans en 1931 lorsque fut diagnostiquée sa lymphogranulomatose, d'après la poly-adénopathie et d'après l'aspect histologique des ganglions cervicaux. En 1952, cet auteur indiquait que la guérison datait de 1943 : soit donc une évolution remontant à 21 ans et non encore terminée.

Dans le cas de WARTER et MOISE, avec Ch. GROS et RUYSSSEN, une femme est décédée à l'âge de 36 ans après une évolution hodgkinienne de 17 ans pendant laquelle quatre grossesses furent menées à terme.

GAJDOS a décrit en 1952 une maladie de Hodgkin existant depuis 20 ans et à ce moment compatible avec une vie normale ; cependant le diagnostic cytologique sur présence de cellules de Sternberg a été irréfutable.

VERA PETERS fait état de 257 cas traités par radiothérapie entre 1924 et 1942 avec une survie de 5 ans de 38 %. Cependant, 60 cas ont été exclus de l'étude pour absence de vérification histologique (survie de 5 ans ici : 33 %) ; un second groupe de 84 malades avec survie de 5 ans dans 22 % des cas a été retiré pour diagnostic anatomopathologique discutable. Restent 113 cas d'Hodgkin authentiques avec une survie de 5 ans dans 51 % des cas. Nous reviendrons

sur cette belle étude consacrée à la signification des différents éléments de la maladie dans le pronostic vital. Mme PETERS cite des auteurs que nous n'avons pu consulter directement :

KRUMHAAR qui, en 1939, indiquait une survie de 5 ans dans 15 % des cas, une survie de 10 ans dans 6 % des cas ;

MEDINGER et CRAVER, qui en 1942 sur 94 cas traités par irradiation totale du corps, trouvent une survie de 5 ans dans 24 % des cas ;

MERNER et STENSTROM qui en 1947, sur 185 cas, obtiennent une survie totale moyenne de 33,1 mois, avec dans 21 % une survie de 5 ans et dans 8 % des cas une survie de 10 ans.

Martin LOEW enfin a suivi entre 1936 et 1952 un total de 143 maladies de Hodgkin.

En ne retenant que les 118 cas avec diagnostic cytologique sur biopsie ou nécropsie, nous mentionnerons particulièrement la durée moyenne de survie des sujets décédés : 3 ans et demi et la durée moyenne de survie chez les sujets encore vivants : 5 ans. Une évolution a été de 18 ans et demi chez un sujet encore en vie au moment de la publication du travail de LOEW ; un autre comporte depuis le diagnostic, une évolution actuelle de 16 ans et demi. Seize malades ont vécu 10 ans ou davantage à partir du diagnostic ; nous reviendrons sur ces cas, étudiés de façon très intéressante par rapport à l'extension des lésions, le syndrome biologique, clinique, hématologique.

Deux malades de Jean BERNARD enfin ont eu des rémissions complètes de 12 et 15 ans respectivement, puis une récurrence mortelle. Dans trois autres cas de cet auteur, à la suite de l'exérèse de la lésion initiale, les survies actuelles de 14, 16 et 19 ans

actuellement, peuvent être assimilées à des guérisons.

° °

A la lumière de ces observations et de nos deux cas personnels, nous allons maintenant tenter d'établir des relations entre les différents caractères de la maladie de Hodgkin et la durée de l'évolution de celle-ci.

--

- V -

ETUDE DES DIFFERENTS FACTEURS
AU COURS DES REMISSIONS PROLONGEES

-:-

Une question se pose d'emblée :

- les rémissions prolongées surviennent-elles dans des formes particulières, du point de vue clinique, biologique, anatomopathologique, de la maladie ?
- ou bien peuvent-elles être imputées au mode de traitement qui a été appliqué ?

° ° °

Pour répondre à la première question, ou du moins, pour tenter de le faire, nous envisagerons tous les éléments des circonstances dans lesquelles ces formes prolongées sont observées, âge, sexe du malade, signes cliniques et biologiques notés, étendue et localisation des lésions initiales, aspects histologiques de celles-ci, enfin, date et nature du traitement utilisé.

a) Âge.-- A vrai dire, tous les âges sont représentés dans les cas de rémissions prolongées ; d'ailleurs du fait même de leur durée, ces observations vont concerner au début par exemple une adolescente, qui, étant donné la qualité de ses rémissions pourra se marier, mener à bien des grossesses. Le jeune âge semble cependant dans l'ensemble un facteur d'ag-

gravation , si nous en jugeons, toutefois, d'après la belle série de PETERS qui, sur 113 cas, calcule les survies de 5 ans, présentes sur tout le groupe dans 51 % des cas.

Mais 5 malades avaient moins de 20 ans (un entre 1 et 10 ans, quatre entre 11 et 20 ans) : aucun cas de survie de 5 ans.

Entre 21 et 30 ans par contre, nous trouvons 64 % de survie de 5 ans. Puis, entre 31 et 60 ans, aucune survie de 5 ans ; entre 61 et 70 ans, les survies de 5 ans sont observées dans 19 % des cas. Deux malades de plus de 71 ans ont eu une évolution très brève. C'est donc entre 21 et 30 ans que les survies prolongées ont été les plus fréquentes dans ce groupe de PETERS.

Les 124 malades de LOEW entre 11 et 80 ans, ont donné par groupe d'âge les survies suivantes :

- entre 11 et 20 ans, 30 cas, 15 encore en vie, 15 décédés dont 3 en moins d'un an ; 27 ont survécu plus d'un an, dont 21 plus de 2 ans, 14 plus de 3 ans, 8 plus de 5 ans, 3 plus de 10 ans ;

- entre 21 et 30 ans, 35 cas dont 22 encore en vie et 13 décédés. Les survies ont été de moins d'un an dans un cas, de plus d'un an dans 34 cas, de plus de 2 ans dans 24 cas, de plus de 3 ans dans 12 cas, plus de 5 ans dans 8 cas, plus de 10 ans dans 3 cas ;

- entre 31 et 40 ans, 26 malades dont 8 encore en vie et 18 décédés. La durée d'évolution a été 26 fois de plus d'un an, 21 fois de plus de 2 ans, 17 fois de plus de 3 ans, 11 fois de plus de 5 ans et 6 fois de plus de 6 ans.

- entre 41 et 50 ans, 18 malades sont relevés, dont 6 encore en vie et 12 décédés ; l'évolution a été de moins d'un an dans 2 cas, de plus d'un an dans 16 cas, de plus de 2 ans dans 11 cas, de plus de 3 ans dans 9 cas, de plus de 5 ans dans 7 cas et de plus de 10 ans dans 3 cas ;

- entre 51 et 60 ans, 8 malades : 3 survies et 5 décédés avec évolution de moins d'un an dans 1 cas, de plus d'un an dans 7 cas, de plus de 2 ans dans 6 cas, de plus de 3 ans dans 5 cas, de plus de 5 ans dans 3 cas, de plus de 10 ans, dans un cas ;

- entre 61 et 70 ans, 5 malades dont 3 vivants, 2 décédés, avec 5 fois survie de plus d'un an, dont 3 de plus de 2 ans et une de plus de 3 ans.

- Enfin, les deux cas entre 71 et 80 ans sont décédés, 2 après plus d'un an d'évolution, dont un seul après évolution de plus de 2 ans et moins de 3 ans.

Pour FINKBEINER également, lorsque le début de la maladie se produit à l'âge moyen de 27 ans, les chances de survie sont maximales. Par ordre de fréquence décroissante des survies de plus de 10 ans, nous trouvons :

- le groupe dans lequel le début a été entre 20 et 29 ans ;
- puis le groupe entre 30 et 39 ans ;
- ensuite le groupe entre 10 et 19 ans,
- celui entre 50 et 59 ans,
- celui entre 40 et 49 ans,
- celui entre 60 et 69 ans,
- celui entre 70 et 79 ans,
- enfin celui entre 0 et 9 ans.

A noter que les survies de 10 ans et plus

ont été numériquement plus nombreuses que les évolutions aiguës dans trois groupes seulement : 10-19 ans, 30-39 ans, 20-29 ans.

JUSTIN-BESANÇON, sur 72 cas, trouve une survie moyenne de 4 ans et un mois ; 6 malades qui avaient 50 ans ou plus lors du début ont donné dans trois cas une évolution de moins de 6 mois. Le pronostic est donc sombre lorsque la maladie apparaît à un âge avancé, il est à son maximum d'optimisme lorsque le début se situe entre 30 et 40 ans.

DEVOIS et DECKER, sur 89 cas avec une survie de 5 ans dans 21 % des cas et de 10 ans dans 2 à 3 % des cas, constatent que le pronostic décline entre 30 et 40 ans.

CROIZAT souligne la divergence des opinions en ce qui concerne le rôle de l'âge du début de la maladie dans le pronostic. Lui-même a longtemps pensé que "les lymphogranulomatoses dans le jeune âge ne comportaient pas en elles-mêmes de pronostic plus sévère, et que certaines évolutions graves étaient liées au retard apporté au diagnostic en présence d'une adénopathie cervicale de l'enfant". Cependant, en suivant de près neuf observations de sujets de moins de 15 ans, la rareté des rémissions prolongées est apparue, puisqu'elles ne concernent qu'un seul cas : sans rechute à la cinquième année, alors que dans les huit autres cas, il y a eu récurrence dès la première année. L'évolution chez l'enfant serait donc plus rapide, sans qu'il s'agisse cependant d'une règle formelle.

Citons enfin la belle statistique de JACKSON et PARKER concernant les durées de survie en rapport avec l'âge de début de la maladie :

- Dans 14 cas, l'âge de début était inférieur à 10 ans ; la survie moyenne a été de 2 ans et demi ;
- dans 26 cas, le début s'est situé entre 10 et 19 ans, avec une durée moyenne de 2,4 ans;
- 21 cas ont débuté entre 20 et 29 ans, avec une durée moyenne de 2 8 ans ;
- 19 cas entre 30 et 39 ans donnent une évolution moyenne de 2,4 ;
- 23 cas entre 40 et 49 ans, une durée moyenne de 1,3 ;
- enfin, 18 cas ayant débuté entre 50 et 59 ans ont évolué vers la mort en 2,6 ans.

Les différences ne sont pas très sensibles, si ce n'est une évolution particulièrement brève entre 40 et 49 ans, et une évolution relativement prolongée entre 20 et 29 ans.

°°

b) sexe :

Pour JUSTIN-BESANÇON, le pronostic de survie ne diffère pas avec le sexe du malade. Et pourtant, classiquement, il est admis que l'affection est moins maligne chez la femme que chez l'homme. CROIZAT constate que chez 51 hommes la survie a été de 36 mois,2 et chez 59 femmes, de 46 mois,7, les gravités étant par ailleurs superposables. La première rémission a été de 23,3 mois chez les femmes, contre 14,1 mois chez les hommes. Pendant les deux premières années de l'évolution, on trouve également plus de décès (37) chez les hommes que chez les femmes (31), avec des survies moyennes de 24 et de 30 mois respectivement. Nous verrons

plus loin que ces différences semblent s'expliquer par le plus grand nombre de stades II et III, donc d'envahissements déjà importants, chez l'homme que chez la femme au moment où le diagnostic est posé, ou que le premier traitement est mis en oeuvre. CROIZAT cite les facteurs hormonaux, idée émise par GELMELL.

Pour MARTIN LOEW, il n'existe pas de différence nette entre les survies masculines et féminines.

Sur 72 malades femmes, 36 sont encore en vie, 36 déjà décédées avec une survie de 2 ans dans 86 % des cas, une survie de 3 ans dans 69 % des cas, une survie de 5 ans dans 59 % des cas, et dans 9 cas, une survie supérieure à 10 ans ;

Sur 52 malades hommes, 21 survivants et 31 décédés, on compte :

- une survie de plus de 2 ans dans 71 % des cas ;
- une survie de plus de 3 ans dans 61 % des cas ;
- une survie de plus de 5 ans dans 54 % des cas ;

- 7 malades ont eu une survie de plus de 10 ans.

Sur 81 cas, HAUBRICH ne trouve pas non plus de différence par sexe.

PETERS trouve plus de survies de 5 ans chez la femme que chez l'homme. Sur 113 cas suivis par cet auteur, 75 étaient représentés par des hommes, avec un pourcentage de survies de 5 ans de 47 % ; 38 étaient représentés par des femmes, avec un pourcentage de survies de 5 ans de 61 %. Mais plus de la moitié des cas masculins (34 sur 75) en étaient au stade III contre moins d'un tiers (12 sur 38) chez les femmes. Or la proportion des survies de 5 ans a été de 9 % seulement chez l'homme et de 0 % chez la femme dans le stade III.

c) Signes cliniques et biologiques :

Des symptômes tels que la fièvre, l'anémie, le taux des globulines, la vitesse de sédimentation globulaire, le taux de fibrine, permettent dans une certaine mesure d'envisager le pronostic, en indiquant, par leur présence, l'apparition ou la reprise d'une phase évolutive. Ces faits sont banaux et se retrouvent dans les affections prolongées et récidivantes, sans être pathognomoniques de la maladie de Hodgkin. Ils méritent cependant attention, et G. MARCHAL y a récemment insisté.

A stade anatomopathologique égal, LOEW trouve des différences considérables de survies suivant qu'il y a ou non fièvre : sur un total de 25 cas sans fièvre, la survie de 5 ans ou davantage est de 24 %, tandis que 21 cas avec fièvre donnent 9,5 % de survies de 5 ans ;

- un second groupe donne sur 18 cas sans fièvre 5,5 % de survies de 5 ans et avec fièvre, 2 % seulement de survies de 5 ans.

L'anémie est un symptôme de gravité. LOEW cependant constate qu'à degré évolutif égal, 38 malades avec anémie ont donné une proportion de survies de 3 %, alors que 45 malades sans anémie ont donné une proportion de survies de 2 %.

A vrai dire, l'anémie est tardive, et marque les formes arrivées déjà près de leur terme, ce qui retire à ce signe une signification vraiment pronostique.

Pour MARCHAL, le dosage des globulines alpha-2 et de l'haptoglobuline peut apporter une notion intéressante.

La vitesse de sédimentation globulaire traduit l'évolution : MARCHAL trouve ce test plus sensible que la courbe thermique.

- Avec des taux dans la lère heure égaux ou inférieurs à 20 mm, LOEW trouve une survie de 5 ans dans 22 % des cas ;

- entre 21 et 40, le taux de survie de 5 ans a été de 11 % ;

- entre 41 et 80 (31 cas), on ne trouve aucune survie de 5 ans ;

- enfin, entre 81 et 160, on trouve 6 % de survies de 5 ans.

Mais ces différents groupes ne correspondent pas à la même composition du degré d'extension de la lymphogranulomatose. Aussi ces comparaisons n'ont-elles pas toute la signification désirable. Il est cependant évident qu'une V.S. accélérée est là , comme ailleurs, un signe de fâcheux pronostic.

Le taux de fibrinogène a été étudié par MAR-CHAL qui cependant trouve ce signe biologique moins fidèle que la vitesse de sédimentation.

°°°

d) Caractères des lésions lors du diagnostic.

V. PETERS, en 1950, a proposé pour la maladie de Hodgkin, une classification basée sur l'étendue de l'atteinte granulomateuse en 3 stades.

Stade 1 - Atteinte d'une seule région ganglionnaire,

Stade 2 - Atteinte de deux régions ganglionnaires proximales ou davantage, superficielles ou profondes. Par exemple, foyer sus-claviculaire et médiastinal.

Stade 3 - Atteinte de plusieurs régions ganglionnaires avec localisations simultanées

des étages sus et sous-diaphragmatiques ; c'est-à-dire généralisation de la maladie.

Le stade I correspond schématiquement aux formes locales; le stade 2 aux formes régionales et le stade 3 aux formes diffuses.

Selon cette classification, V. PETERS constate :

Au stade I: sur 35 cas, 88 % ont eu une survie dépassant 5 ans,
79 % dépassent 10 ans,

Au stade II: sur 32 cas, 72 % ont eu une survie de 5 ans,
21 % une survie de 10 ans,

Au stade III: sur 46 cas, 9 % seulement ont dépassé 5 ans,
0 % , 10 ans.

Cette classification, purement anatomique, a contre elle qu'elle ne tient pas compte du caractère évolutif de l'affection, une évolution rapide pouvant concerner une localisation d'abord mono-ganglionnaire, une évolution lente, une forme multi-ganglionnaire. De plus, cette classification ne tient pas compte de la durée de la première rémission, alors que de nombreux auteurs y accordent une valeur pronostique. Voyons par exemple la statistique de CROIZAT ; dans les 60 cas où la première rémission a été inférieure à 1 an, la survie moyenne a été de 28 mois et demi, 5 cas ont dépassé 5 ans, soit 1/12. Lorsque la première rémission a été de 1 à 2 ans : 21 cas, le nombre de survies de plus de 5 ans a été de 7, soit 1/3. Lorsque la première rémission a été de plus de 2 ans : 24 cas, le nombre de survies dépassant 5 ans a été de 12, soit 1/2.

CROIZAT attache aussi une certaine importance diagnostique à la participation splénique.

Mais la classification d'une séméiologie aussi diverse que celle de la maladie de Hodgkin se heurte à de grosses difficultés.

Cependant, si lors du premier examen, l'atteinte du tissu osseux ou celle des principaux viscères, est déjà constatée, la survie ne saurait être prolongée. C'est d'ailleurs ce qui correspond au stade III de PETERS.

Selon la présence et l'importance de la splénomégalie, selon aussi l'aspect et surtout la topographie des adénopathies, on peut également nuancer le pronostic. Pour les malades ayant montré une splénomégalie lors du premier examen, la première rémission a été de 6 mois et demi et la survie de 13,9 mois. Alors qu'en l'absence de splénomégalie, la durée de la première rémission a été de 20,8 mois et la survie de 28 mois et demi.

En ce qui concerne les adénopathies, les ganglions volumineux, souples, rénitents, se sont montrés de meilleur pronostic que les ganglions petits, durs, "en grenaille", roulant sous le doigt, de consistance fibreuse. Dans la première éventualité en effet, la survie moyenne a été de 37 mois avec une première rémission de 16 mois et demi, alors que dans la seconde éventualité, la survie moyenne n'a été que de 19 mois et demi avec une rémission initiale de onze mois.

L'hypertrophie des ganglions prévertébraux est assimilable au point de vue gravité à une détermination viscérale, donc de mauvais pronostic, alors que l'atteinte des ganglions médiastinaux est fréquente et ne prend de valeur que par rapport aux adénopathies superficielles. Il faut d'ailleurs distinguer deux étages dans le sens antéro-postérieur, car les relais lymphatiques ne sont pas les mêmes à ces deux niveaux. C'est ainsi que CROIZAT et ses collaborateurs sont arri-

vés à distinguer quatre types d'atteinte médiastinale et à leur donner un sens pronostique. Les deux étages de relais lymphatiques sont dans le sens antéro-postérieur :

- l'étage antérieur, rétrosternal, qui se développe autour de la loge thymique en comprenant les carrefours prétrachéaux, latéro-trachéaux et mammaires internes ;
- l'étage moyen, comprenant les ganglions de la région hilare et des carrefours bronchiques.

Selon que la région hilare est ou non intéressée par la lymphogranulomatose, on peut envisager des pronostics de gravités variables :

- le type I correspond à des adénopathies du médiastin antérieur, supérieur et moyen, mais encore unilatérales, le type II est bilatéral, Le type III concerne les adénopathies hilaires interbronchiques, et le type IV englobe les formes complexes associant les atteintes du médiastin antérieur et des régions hilaires. En partant de cette classification, nous avons : types I et II, médiastin antérieur, dans 48 % des cas de CROIZAT ;
- la première rémission a été de 28 mois, la survie moyenne à partir du premier traitement, de 51 mois ;
- le type III, hilare, trouvé dans 20 % des cas, a eu une première rémission de 11 mois, une survie moyenne de 18 mois ;
- le type IV enfin, représentant 30 % des cas, a eu une première rémission de 9 mois, une survie moyenne de 28 mois.

Sans doute, ce sont là des chiffres moyens, qui comportent quelques exceptions, survie prolongée dans le groupe IV, survie brève dans les types I et II.

e) Aspect histologique :

La biopsie ganglionnaire, l'exploration de la moelle osseuse, apportent évidemment des résultats pour le pronostic, donc la survie possible ou déjà acquise. MARCHAL a insisté sur le rôle des lésions vasculaires dans l'évolution maligne de la maladie de Hodgkin. Cet auteur a décrit des néovaisseaux à parois fragiles souvent rompues, des figures d'endo-vascularite, qu'on ne trouve que dans les formes sévères.

Si la ponction sternale est sans intérêt, par contre la trépano-ponction donne un aspect histologique qu'il faut étudier. L'image, en effet, est généralement normale ou subnormale, montrant au plus une hypoplasie ou une hyperplasie légère. Mais la constatation d'un envahissement médullaire, par une sclérose morcelante, ou une intense macrophagie détruisant les érythrocytes au centre même de leur production, annonce la généralisation de la maladie, ou une forme évolutive galopante (MARCHAL).

GILBERT, CROIZAT distinguent trois groupes histologiques de ganglions selon leur radiosensibilité décroissante. La forme la plus radiosensible, donc de meilleur pronostic local et aussi semble-t-il vital (un certain parallélisme ayant paru exister entre la radiosensibilité des adénopathies et la durée de survie) est représentée par les ganglions très riches en cellules de Sternberg ; viennent ensuite les ganglions pauvres en cellules de Sternberg moyennement radiosensibles, et donnant les survies de durée intermédiaire ; enfin, les ganglions fibreux, radio-résistants.

On comprend évidemment qu'au niveau d'un ganglion riche en cellules de Sternberg, les rayons X agissent activement et surtout de façon homogène. On assiste alors à la fonte du ganglion et au nettoyage local ce qui ne

favorise pas les récidives in situ. CROIZAT place dans ce groupe deux survies actuelles sans rechutes, de 13 et de 17 ans respectivement.

Par contre, sur un tissu fibreux les rayons X n'agissent guère ; on n'obtiendra donc pas la stérilisation du foyer traité.

On voit que dans le pronostic des survies, l'histologie n'est pas séparable de la thérapeutique, que nous verrons plus loin.

Pour SLAUGHTER, on ne trouve aucune corrélation entre le type cytologique des adénopathies et la durée de la survie, pour cela, cet auteur se sert de ses 265 cas classés d'après H. JACKSON jr.

Type I : Hodgkin précoce, dit encore paragránulome, survie moyenne de 2 ans:6 ; survie de 5 ans dans 30 % des cas et survie de 10 ans dans 20 % des cas.

Type II : Hodgkin classique : une durée moyenne de survie de 2 ans et demi, mais dans 68 % des cas, la mort survient avant trois ans et la survie de 10 ans est nulle ;

Type III : c'est le "sarcome hodgekinien" qui entraîne la mort en un an dans la majorité des cas, et dans lequel il n'y a aucune survie de trois ans. CROIZAT qui a suivi trois cas de ce type, a constaté en effet, deux évolutions rapides, mais un malade en excellent état à la neuvième année.

JACKSON primitivement avait caractérisé ses 3 types cytologiques d'après la prédominance des éléments lymphocytaires car sur une coupe histologique, la fibrose, l'infiltration polynucléaire intense, l'éosinophilie peuvent faire défaut. Mais ces distinctions sont plus des moments évolutifs que des potentiels de malignité, et dans 20 % des cas le paragránulome pourrait se

transformer en forme granulomateuse et même plus rarement en forme sarcomateuse.

SAHOVIN avait également tenté une classification cytologique correspondant à des durées de survie. Le type à cellules compactes étant d'évolution prolongée, le type fibrogranulomateux étant de durée intermédiaire, le type à cellules lâches étant d'évolution rapide. Sur ses 19 observations, SAHOVIN a trouvé dans 17 cas une bonne concordance évolutive et histologique. GILBERT et RUTISHAUSER sur 15 cas groupés d'après les données de SAHOVIN trouvent une discordance entre cytologie et survie dans 3 cas, 1 cas fut douteux et un autre malade chez qui JACKSON avait diagnostiqué un paraganulome devait avoir une évolution maligne. Aussi GILBERT et RUTISHAUSER pensent-ils que l'examen histologique d'un unique ganglion ne saurait fournir de renseignements pronostiques exacts que lorsqu'il s'agit de "sarcome de Hodgkin". Pour éviter les erreurs de pronostic, ces auteurs conseillent de mettre l'histologie et la clinique en confrontation chaque fois.

SMETANA et COHEN enfin ont utilisé 388 cas de maladie de Hodgkin à l'étude des rapports entre l'histologie et le pronostic.

33 % ont dépassé 5 ans ; 17,2 % ont dépassé 10 ans pour l'ensemble des cas.

Parmi ces survies de 10 ans, on note 54,9 % dans les cas de paraganulome , 11,6 % dans les cas de granulome et 27,5 % pour les formes non spécifiques.

Dans le cas des paraganulomes entre 7 ans et 10 ans de survie, le pourcentage chute rapidement : 71,4 % à 7 ans, 54 % à 10 ans alors que dans les deux autres types la différence est plus faible : 17,2 % et 11,6 % respectivement pour les granulomes et 27,5 % et 27,5 % pour les formes non spécifiques.

En réétudiant ultérieurement 15 cas de paraganulome hodgkinien ayant évolué vers la mort, on a retrouvé des signes histologiques de granulome dans 5 cas et de lymphome malin dans 1 cas et dans 9 cas le diagnostic de paraganulome fut confirmé, SMETANA conclut que le diagnostic correct des différents types histologiques est un point de grande valeur pronostique, mais ne se prononce pas quant au passage d'une forme à l'autre.

M. LOEW enfin ne se contente pas des 3 groupes de JACKSON et de PETERS et y ajoute des groupes intermédiaires :

Groupe I : paraganulome

Groupe I-II : intermédiaire

Groupe II c. : aspect hodgkinien classique, mais particulièrement riche en lymphocytes, ce qui a une signification pronostique ; cette forme est particulièrement sensible à la radiothérapie.

Groupe II a et b : forme classique de la lymphogranulomatose.

Groupe II-III : forme qui se caractérise par son abondance en réticulocytes et en cellules de Sternberg.

Groupe III : Transformation sarcomateuse de la lymphogranulomatose.

Les survies ont été :

Groupe I : 3 survies de 5 ans, 2 survies de 10 ans au moins ;

Groupes I-II : 4 survies de 5 ans, 2 survies de 10 ans ;

Groupe II : 4 survies de 5 ans, 1 survie de 10 ans.

Pour ces trois premiers groupes, la survie de 5 ans a été de 54 %, celle de 10 ans de 20%.

Les groupes II a et b ont donné une survie de 5 ans dans 5 % des cas, de 10 ans dans 2 % des cas,

Dans les groupes II-III et III, aucune survie de 3 ans.

Il est bien certain qu'il existe un rapport entre les caractères histologiques et l'évolution de la maladie. Mais la multiplicité des classifications proposées par les divers auteurs montre combien il est difficile de faire un pronostic évolutif.

Mode de traitement : Qu'il s'agisse de chirurgie ou de radiothérapie, il est unanimement reconnu que l'attaque précoce de la première localisation apparue, alors qu'elle est encore unique, est le geste thérapeutique qui a le plus de chance d'assurer une survie prolongée.

L'ablation de la lésion initiale et localisée a donné à ENNUYER en France, à SLAUGHTER aux Etats Unis des résultats intéressants. Les mêmes effets sont obtenus par l'irradiation de la lésion primitive ; des résultats ont été par ailleurs heureux à la suite d'applications de rayons X sur chaque lésion au fur et à mesure qu'elles apparaissent.

Chirurgie : Tout récemment, G. MARCHAL écrivait que tous les traitements ne sauraient être que palliatifs, le seul espoir de guérison radicale étant l'ablation de l'adénopathie superficielle encore isolée. Malheureusement, trop souvent le diagnostic n'est porté qu'à la phase sinon de généralisation, du moins d'extension. La première condition d'une longue survie reste donc le diagnostic très précoce de la nature d'une adénopathie initiale, isolée, et son exérèse avant sa propagation ou sa généralisation. Cette méthode inaugurée par STORTI en 1937, appliquée par J. BERNARD en 1938, a donné à ce dernier auteur des rémissions complètes pendant 12 et 15 ans respectivement, suivies de récurrence mortelle. Dans trois autres cas de J. BERNARD, l'exérèse a donné des survies encore actuelles de 14, 16 et 19 ans respectivement. Chez ces mala-

des encore en vie, de telles survies, par leur durée et par leur qualité, peuvent être assimilées à des guérisons.

BAKER et MANN, en Grande-Bretagne, ont publié en janvier 1940 le cas de deux guérisons apparentes, datant l'une de 10 ans, l'autre de 12 ans ; dans ces deux cas, la lésion était de siège cervical, localisée, unilatérale ; elle a été enlevée chirurgicalement, puis irradiée. Il n'y a eu aucune récurrence. Mais celle-ci est encore possible et mieux vaut parler de rémission très prolongée que de guérison. Le résultat n'en est pas moins beau, mais rare après chirurgie. SLAUGHTER cite des adénopathies initiales, encore uniques, cervicales et unilatérales, traitées par l'exérèse suivie ou non de radiothérapie. Chez 5 malades ainsi traités, nous trouvons :

- un décès par actinomycose au bout de 11 ans, au niveau de la lésion excisée auparavant on a retrouvé un petit foyer hodgkinien ;

- un second malade a eu une rémission totale de huit années ;

- un troisième malade a eu une rémission complète de quatre ans, puis une généralisation hodgkinienne mortelle en un an ;

- le quatrième malade est toujours en bonne santé au bout de 11 ans. En revoyant rétrospectivement les coupes histologiques, le diagnostic de Hodgkin indubitable a été confirmé à nouveau ;

- le cinquième malade traité chirurgicalement enfin pour une adénopathie inguinale a été irradié post-opératoirement ; la rémission, complète, dura 5 ans, suivie d'envahissement médiastinal mortel en une année.

Un cas de SLAUGHTER et 2 cas de BAKER montrent que chaque fois la maladie était localisée à un seul ganglion ; il n'y avait aucun signe d'atteinte de l'état général, prurit, amaigrissement, fièvre. A noter que dans 4 cas l'exérèse ganglionnaire a été faite sur un faux diagnostic, ce qui montre bien la difficulté d'un diagnostic précoce et la cinquième fois après échec de la radiothérapie.

Des survies de 4 et 5 ans après ablation chirurgicale d'un foyer hodgkinien digestif, gastrique, intestinal sont aussi signalées.

Radiothérapie : La majorité des cas ont été traités par les rayons X ; c'est dans cette catégorie que nous trouvons les plus longues survies, peut-être simplement étant donné le nombre des cas qui la constituent. Il semble que dans les formes régionales, la radiothérapie s'impose d'emblée. Dans les formes à localisations multiples, la chimiothérapie est indiquée, suivie d'irradiation des foyers résiduels.

Voyons la durée des survies chez les malades irradiés :

Dès 1926, DESJARDINS a traité 73 malades de façon jugée rétrospectivement comme inadéquate avec cependant une survie de 3 ans dans 13,7 % des cas, de 5 ans dans 9,8 % des cas.

HOLFELDER et HUMMEL, 1932 : le traitement radiothérapique a donné une survie de 3 ans dans 36,6 % des cas, de 5 ans dans 17,7 % ; EVANS et LEUKUTIA en 1934 ont eu sur 46 malades une survie de 5 ans dans 22 % des cas ;

HINTZ en 1935, une survie de 5 ans dans 20% des cas ;

GILBERT en 1939, une survie de trois ans

dans 45,7 % des cas, une survie de cinq ans dans 34,2 % des cas ;

MEDINGER et CRAVER en 1942 obtiennent une survie de cinq ans dans 32 % des cas ;

GILBERT en 1951 , une survie de 5 ans dans 37 % des 94 cas traités ;

FISSENEWERT en 1952 sur 86 malades, note une survie de 3 ans dans 53,4 % des cas, une survie de cinq ans dans 24,4 % des cas

LOEW a irradié jusqu'en 1949 87 malades avec une survie de trois ans dans 67 % des cas puis en associant la chimiothérapie, chez 65 malades une survie de 5 ans dans 57 % des cas.

VIDEBOECK a des survies de 5 ans dans 28 % des cas, BODEN dans 26 % des cas, HOHL dans 30 % des cas, NICE dans 25 %, LOEW dans 30 % des cas. Mais d'autres auteurs n'obtiennent que des survies de trois ans, BOLAND dans 33 et 40 % des cas dans deux séries, LOEW dans 38 % des cas dans une autre série.

Sur 127 cas, par les rayons X, BICHEL a obtenu onze fois des survies très prolongées des rémissions encore en cours :

- trois fois de 10 ans,
- une fois de 12 ans,
- une fois de 13 ans,
- une fois de 15 ans,
- une fois de 17 ans,
- une fois de 18 ans,
- une fois de 25 ans.

Sur 35 cas traités par radiothérapie par PETERS, on trouve au stade I une survie de 5 ans de 88 %, au stade II de 72 % et au stade III, de 9 %, soit une survie de 5 ans pour l'ensemble de ces groupes de 51 %.

Si maintenant, on ne retient que les cas

dans lesquels seuls les ganglions atteints ont été irradiés, on trouve une survie de 5 ans globale de 40 %.

Enfin, chez 12 malades, on a irradié non seulement les ganglions atteints mais aussi préventivement, les ganglions de voisinage. Cette fois, on a un taux de survie de cinq ans de 57 % soit une augmentation de 17 % par rapport aux cas dont seuls les ganglions atteints ont été irradiés (40 % de survie de 5 ans).

La radiothérapie prophylactique a donc donné à PETERS une nette augmentation de la durée des survies de 5 ans et au-delà.

Les sept survies de plus de 10 ans rapportées par GROS concernaient également des malades traités au stade précoce par une radiothérapie intense.

P. LEHMANN pense améliorer l'avenir des Hodgkiniens en utilisant des doses massives de rayons, réalisant une véritable exérèse radiothérapique. Après l'application de ces doses, aucune récurrence n'a été constatée in situ, et les poussées évolutives ultérieures se sont espacées. La dose stérilisante a été de 3.000 à 3.500 r mesurés au niveau du foyer traité et appliqués en 20-25 jours.

CROIZAT ne tire pas de conclusion de 6 cas traités chirurgicalement dont 5 avec radiothérapie complémentaire, formes limitées qui ont donné 3 rémissions prolongées. Le chiffre est trop faible pour être significatif.

Par contre, 58 malades de cet auteur ont été traités par les rayons X et 39 par l'association moutarde à l'azote-rayons X. Au stade II, radiothérapie première suivie de chimiothérapie, au stade III, chimiothérapie première suivie de radiothérapie. La radiothérapie intensive seule réalise l'effet antitumo-

ral cytolytique, en utilisant les doses maxima compatibles avec le respect des tissus voisins. CROIZAT a ainsi obtenu :

- chirurgie et radiothérapie : rémission de plus de deux ans dans 3 cas sur 6 ;
- radiothérapie : rémission de plus de deux ans : 21 % (12 cas sur 58) au stade III, la survie moyenne a été de 26 mois ;
- la radiothérapie plus la chimiothérapie a donné des rémissions de plus de deux ans dans 23 % des cas, et une survie moyenne de 29 mois pour le stade III ;
- la chimiothérapie seule n'a donné aucune rémission de plus de deux ans, les deux malades traités au stade III ayant eu une survie moyenne de deux mois seulement.

°°°

Il est évidemment difficile de tirer des conclusions trop nettes des résultats thérapeutiques obtenus, car les méthodes ont été appliquées à des cas représentant des moments évolutifs et des potentiels de gravité très divers. La notion de précocité du traitement est certainement primordiale, et l'exérèse, chirurgicale ou radiothérapique, d'un ganglion hodgkinien unique, permet d'augurer d'une rémission prolongée, dont la durée et la qualité peuvent parfois être assimilées à un état de guérison vraie.

--:-

CONCLUSIONS

-:-

La maladie de Hodgkin est le plus souvent de courte durée, rares sont les formes qui dépassent 5 ans, au-delà de 20 ans les survies deviennent exceptionnelles.

Le caractère histologique de la lésion, son étendue anatomique au moment du diagnostic, et la durée de la première rémission, permettent de poser un pronostic sous certaines réserves.

Cependant, il est aussi permis de penser que chaque lésion pourrait avoir son potentiel évolutif propre.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : DEPARIS

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

A. BADOLLE

Résultats éloignés dans la maladie de Hodgkin traitée par radiothérapie (neuf cas suivis depuis plus de 10 ans après le premier traitement)
Lyon Méd. CLXXXIX pages 381-385 13 déc. 1953

J. BICHEL

Long remissions in Hodgkin's disease
Folia Clin.Intern. V pages 181-187 mai 1955
Acta Radiol. XLIV pages 325-336 oct. 1955

P. CHEVALLIER, J. BERNARD

La maladie de Hodgkin
8° Masson éd. Paris 1932

L.F. CRAVER

Five years survival in Hodgkin's disease
Am.Journ.Med.Sc. CLXXXVIII pages 609-612 1934

P. CROIZAT, P. PONTIUS, J. PAPILLON, L. REVOL,
M. DARGENT, F. PINET, M. KUENTZ, E. LENOBLE

Le pronostic de la maladie de Hodgkin
Presse Méd. LXVI pages 1135-1138 25 juin 1958

R. DELAUNOY

A propos de deux observations de la Fondation Curie (Service du Dr ENNUYER) : maladie de Hodgkin guérie depuis plus de sept ans
Acta Gastro-entérol. belge XX pages 119-136 fév. 1957

A. DEVOIS, R. DECKER

Quelques facteurs pronostiques tirés
de l'étude de 182 cas de Hodgkin
Journ.Radiol. XXXIV pages 701-702 1953

L'avenir de la maladie de Hodgkin traitée
(étude statistique d'après 182 cas)
Semaine des Hôp. Paris XXX pages 197-
203 14 janv. 1954

E. de DONATO, L. RIGAT

Considerazioni sulla prognosi del lin-
fogramolomato maligno, basata sulle
caratteristiche istologiche della malat-
tia, rilevabili mediante biopsia (con-
tributo di 74 casi)
Tumori XLII pages 419-430 mai-juin 1956

M. DRIESSENS, L. LEMAIRE, Mlle CORNILLOT,

A. CLAY

Maladie de Hodgkin évoluant depuis
vingt ans
Soc.Méd.Nord 28 mars 1952

E. EPSTEIN

Sex as factor in prognosis of Hodgkin's
disease
Am.Journ.Cancer XXXV pages 230-233 1939

J.A. FINKBEINER, H.D. DIAMOND

Prognostic signs in Hodgkin's disease
Journ.Am.Med.Assoc. CLVI pages 472-477
2 oct. 1954

A. GAJDOS

Maladie de Hodgkin d'évolution bénigne
depuis 20 ans
Sang XXIII pages 683-689 20 mars 1952

P. GIBERT

Radiothérapie de la granulomatose.
Réflexions sur 155 cas
Journ.Radiologie XXXIV pages 688-692
1953

R. GILBERT

Résultats éloignés du traitement de la
granulomatose maligne par la roentgen-
thérapie
Revue Méd. Suisse Romande LXIV page 602
1945

Ch. GROS, D. SICHEL, Ch. WAECKEL

Survies de plus de dix ans de malades
atteints de maladie de Hodgkin
Strasbourg Méd. IV pages 655-658 déc.
1953

C.V. HARRISON

"Benign" Hodgkin's disease (Hodgkin's
paragranuloma)
Journ.Path.Bact. LXIV pages 513-518
juill. 1952

R. HAUBRICH, G. ISEKEN

Über einen Lymphogranulomatose von
einem Dauer von 25 Jahre
Strahlentherapie CIII pages 420-427
juill. 1957

H. JACKSON, F. PARKER

Hodgkin's disease. VII. Treatment and
prognosis
New Engl.Journ.Med. CCXXXIV pages 103-
110 24 janv. 1946

A.M. JELLIFFE , A.D. THOMSON

Prognosis in Hodgkin's disease
Brit.Journ.Cancer IXp21-36 mars 1955

A.W. JOHNSTON

Spontaneous regression of glands in
Hodgkin's disease
Brit.Med.Journ. I pages 916-917 17
avril 1954

L. JUSTIN-BESANÇON, S. LAMOTTE-BARILLON,

D. LUBETZKI

Principes du pronostic chez des sujets
atteints de maladie de Hodgkin
Semaine des Hôp.Paris XXXIV pages 1698-
1703 12 juin 1958

M. KUENTZ

Etude statistique, clinique et thérapeutique de la granulomatose maligne (à propos de 170 observations)
Thèse de Lyon 1955

P. LEHMANN

Trois cas de localisations hodgkiniennes, vertébro-costales, guéries par la radiothérapie à doses massives depuis 5 ans, 3 ans et 8 mois respectivement
Sang XXIII pages 694-699 1952

L'avenir des Hodgkiniens irradiés à doses massives
Journ.Radiol. XXXIV pages 702-708
1953

K. LENNERT, A.M. HIPPCHEN

Zur Prognose der Lymphogranulomatose.
Abhängigkeit von histologischem Bild,
Alter und Geschlecht
Frankf.Ztschr.Path. LXV pages 378-389
1954

M. LOEW

Über die Prognose der Lymphogranulomatose
Deut.Arch.Klin.Med. CCII pages 700-725
1955

G. MARCHAL

Sur la durée des survies dans la maladie de Hodgkin
Bull.Acad.Méd. CXLIII pages 183-186
10 mars 1959

G. MOPPERT

Lymphogranulomatose cervicale avec suspicion de début médiastinal guérie depuis 17 ans
Rev.Méd.Suisse Rom. LXXVII pages 598-601
1957

V.M. PETERS

Study of survivals in Hodgkin's
disease treated radiologically
Am.Journ.Roentgenol. LXIII pages 299-311
mars 1950

K. ROHR

Sur une forme prolongée de maladie de
Hodgkin
Helv.Med.Acta XVI page 222 1949

D.P. SLAUGHTER, L.F. CRAVER

Hodgkin's disease. Five years survival
rate. Value of early surgical treatment.
Notes on 4 cases of long duration
Am.Journ.Roentgenol. XLVII pages 596-
606 avril 1942

H.F. SMETANA, B.M. COHEN

Mortality in relation to histologic
type in Hodgkin's disease
Blood XI pages 211-224 mars 1956

J. Th. Van der WERFF

Long remissions in Hodgkin's disease
Acta Radiol. XXXIII pages 31-40 janv.
1950

A. VIDERBACK

Study of Hodgkin's disease
Acta Med.Scand. CXXXVI page 203 1950

K.H. VOGELGESANG, A. TOBBEN

Ein Beitrag zur Prognose und Therapie
der Lymphogranulomatose
Strahlentherapie CI pages 77-87 1956

J. WARTER, Ch. GROS, L. RUYSSSEN, R. MOISE

Maladie de Hodgkin ayant évolué 17 ans
Soc.Méd.Strasbourg 20 déc. 1952

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

